

<https://helda.helsinki.fi>

Kateenkorvan epiteelilähtöiset syövät

Anttonen, Anu

2020

Anttonen , A , Kauppi , J , Räsänen , J , Piilonen , A , Karjalainen-Lindsberg , M-L & Suonpää , P 2020 , ' Kateenkorvan epiteelilähtöiset syövät ' , Duodecim , Vuosikerta. 136 , Nro 8 , Sivut 861-870 . < <https://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo15518.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/331976>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Anu Anttonen, Juha Kauppi, Jari Räsänen, Anneli Piilonen,
Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg ja Pia Suonpää

Kateenkorvan epiteelilähtöiset syövät

Kateenkorvan kasvaimet ovat monimuotoinen joukko harvinaisia syöpiä, jotka ovat yleensä parannettavissa leikkauksella. Tietokonetomografia (TT) on perustutkimus arvioitaessa kateenkorvan syöpien levinneisyyttä. Erotusdiagnostiset vaihtoehdot on syytä huomioida ja asianmukaisesti diagnosoida ennen hoitopäätösten tekoa. Kateenkorvan syöpien hoitosuunnitelma tehdään moniammatillisessa hoitokokouksessa. Mikäli kasvain ei ole suoraan leikattavissa, voidaan säde- ja solunsalpaajahoidolla pienentää kasvainmassaa ja mahdollistaa paranemista tavoitteleva leikkaus. Edenneen kateenkorvan syövän hoidossa solunsalpaajat pienentävät usein tautitaakkaa ja lievittävät syövän aiheuttamia oireita. Lisääntyvä kateenkorvan syöpien biologian tuntemus mahdollistaa tulevaisuudessa myös geenimuutoksiin kohdennetut hoidot.

Kansainvälisen WHO:n luokituksen mukaisesti kateenkorvan epiteelilähtöisiä syöpiä erotetaan kolmea päätyyppiä: tymoomat, kateenkorvakarsinooma ja kateenkorvan neuroendokriiniset kasvaimet. Viimeksi mainitut hoidetaan neuroendokriinisten kasvainten hoitoperiaatteiden mukaan, emmekä käsittele niitä tässä katsauksessa.

Epäily kateenkorvan kasvaimesta herää tavallisesti radiologisen löydöksen perusteella, kun rintakehän alueen kuvantamistutkimuksessa todetaan poikkeava muutos. Kateenkorvan kasvaimen mahdollisuus on hyvä muistaa myös myasthenia graviksen, hematologisen sairauden sekä rintakehän alueen kivun tai nielemisvaikeuden taustalla. Vaikka tymoomapotilailla tavataan usein systeemisiä autoimmuunisairauksia, ei epidemiologisissa tutkimuksissa ole pystytty osoittamaan altistavaa tekijää.

Kateenkorvan syövät ovat diagnoosivaiheessa paikallisia 40 %:lla, paikallisesti edenneitä 50 %:lla ja etäpesäkkeisiä alle 10 %:lla potilaita. Tymoomat todetaan usein oireettomina. Kateenkorvakarsinooma todetaan usein oireisena kasvaimen kasvaessa ympäröiviin kudoksiin ja aiheuttaessa kipua, yskää tai hengenahdistusta. Tymoomapotilaan elinajan odote on hyvä. Kateenkorvakarsinooma metastasoi tymoomaa

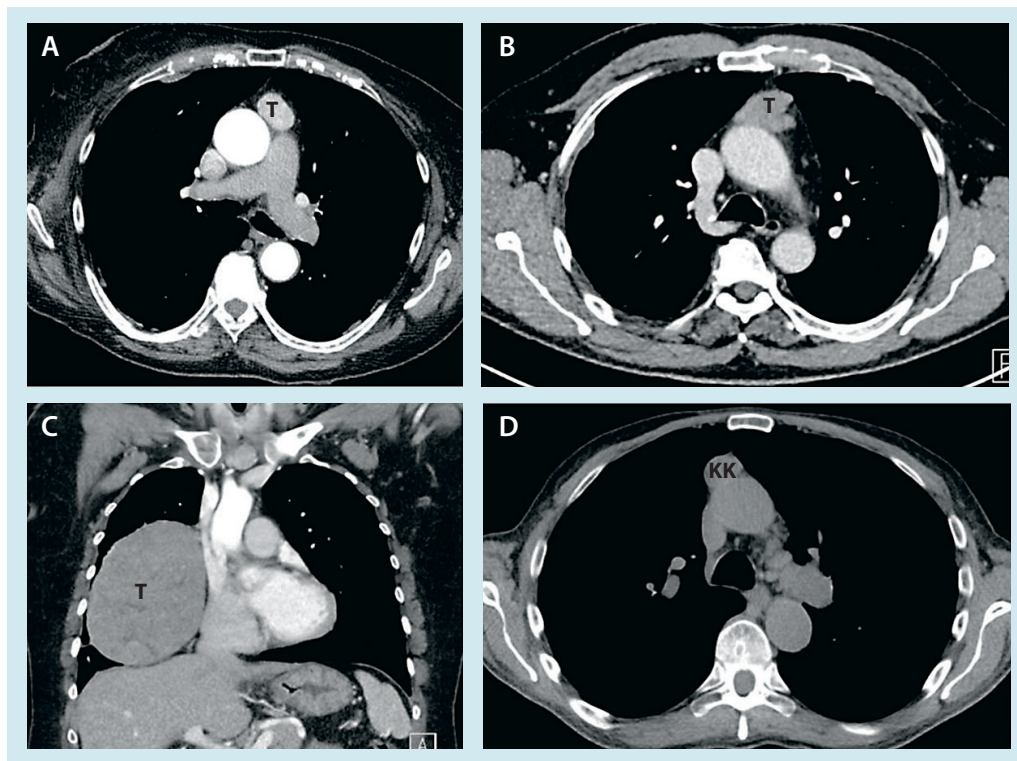
herkemmin, ja sen kulku on aggressiivisempi. Silti näiden sairauksien käyttäytymisen ennustaminen on vaikeaa.

Epidemiologia ja yhteys autoimmuunisairauksiin

Euroopassa todetaan vuosittain noin tuhat uutta kateenkorvan syöpää. Näitä tavataan yhtä paljon naisilla ja miehillä. Sen ilmaantuvuus on suurimmillaan yli 65 vuoden iässä, 4,2 tapausta miljoonaa ihmistä kohden vuosittain. Tymoomia todetaan myös nuorilla, alle 25-vuotiailla. Myasthenia gravista sairastavilla ilmaantuvuus on suurimmillaan 30–40 vuoden iässä. Keski- ja Etelä-Euroopassa ilmaantuvuus on suurempi kuin Pohjois- ja Itä-Euroopassa (1).

Yli kolmanneksella tymoomapotilaista on jokin autoimmuunisairaus, joista yleisin on myasthenia gravis (30–65 %:lla) (1). Toisaalta 10–15 %:lla myasthenia gravis -potilaita todetaan tymooma. Muita harvinaisempia liitännäissairauksia ovat punasoluplasia (2–5 %:lla), hypogammaglobulinemia (Goodin oireyhtymä) (2–5 %:lla) ja lisäkilpirauhasadenooma (1). Kateenkorvakarsinoomapotilailla autoimmuunisairauksia todetaan harvoin.

Tymoomapotilailla todetaan usein kateen-



KUVA 1. TT-kuvia erilaisista tymoomista ja hidaskasvuisesta kateenkorvakarsinoomasta. A) Tyypin AB tymooma. Suurin osa tymoomista on muodoltaan pyöreitä tai soikeita ja ääriviivaltaan tarkkarajaisia, kapselin ympäröimiä. B) Kapselin läpi välikarsinan rasvaan kasvava, pääosin tyypin B1 tymooma, joka kuitenkin paikoitellen vastaa tyyppiä B2. Kasvu kapselin läpi näkyy usein epäsäännöllisenä muotona. C) Lähes 13 cm:n läpimittainen tyypin AB tymooma. D) Monisairaannut potilas tymoomaksi epäilty soikea tarkkarajainen tiivistymä suureni viiden vuoden seurannassa 1,5 cm:stä 2,6 cm:iin, ja rasvaraja aorttaan hävisi. Kuva on otettu ilman tehosteainetta. Leikkauksenjälkeinen patologisten anatomien diagnoosi (PAD) osoitti, että kyseessä oli kateenkorvakarsinooma. T = tymooma, KK = kateenkorvakarsinooma

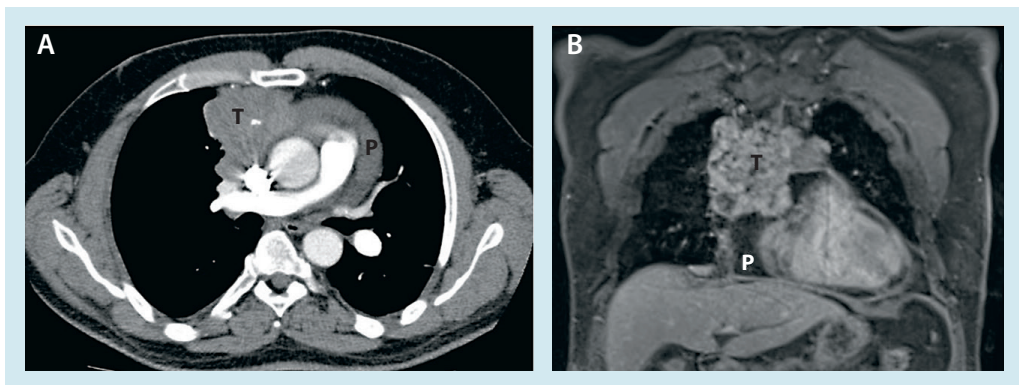
korvan ulkopuolisia muita syöpiä. Tämän ajatellaan liittyvän kateenkorvan toiminnan ja immuunivasteen heikentymiseen. Tymoomapotilaiden sekundaarisen syövän riskikin on suurentunut. Erityisesti on havaittu non-Hodgkin-lymfoomia, kilpirauhassyöpää, maha-suolikanavan syöpiä, keuhkosityöpää ja pehmytkudossarkoomia (1).

Kuvantaminen ja kuvantamishajattu näyteenotto

Kateenkorvan kasvaimet sijaitsevat yleensä välikarsinan etuyläosassa, suurten suonten ja sydämen edessä tai sydän-palleakulmassa. Harvoin ne voivat sijaita välikarsinan keski- tai takaosassa, keuhkopussissa, kaulalla tai kilpirauhasessa. Kookkaat kateenkorvan kasvaimet voivat näkyä

keuhkokuvassa, jolloin jatkotutkimuksena tehdään varjoainetehosteinen tietokonetomografia (TT). Myös etsittäessä myasthenia gravis -potilailta tymoomaa TT on ensisijainen tutkimus. On huomioitava, että jodivarjoaineet voivat aiheuttaa myasthenia gravis -potilaille myastheniaoireiden pahenemisen, harvoin jopa myasteenisen kriisin (2).

Kateenkorvan kasvainten radiologiset löydökset vaihtelevat suuresti. Tymoomien koko vaihtelee alle 1 cm:stä yli 10 cm:iin. Pienet tymoomat ovat yleensä tiivisteltään homogeenisia, kun taas kookkaammat ovat usein heterogeenisiä ja voivat sisältää kystisiä tai nekroottisia alueita, ja joskus niihin liittyy verenvuotoa (KUVAT 1 A–C). Niissä voi olla kalkkia kapselissa tai kasvaimen keskellä. Tymoomat voivat levitä välikarsinassa ja sen ulkopuolelle (KUVA 2). Ne



KUVA 2. Sydänpuussin ja oikeaan keuhkoon kasvava tymooma (T3N0M0). Neulabiopsia vastattiin tyypin B tymoomaksi. Kasvain leikattiin sädehoidon jälkeen. Lopullinen patologisanatominen diagnoosi (PAD) oli tymooma, jossa oli piirteitä tyypeistä A ja B2. **A)** Keuhkovaltimoiden TT-angiografia. Kasvaimen sisällä näkyy kalkkia. **B)** Varjoainetehosteinen T1-painotteinen koronaalisuunnan magneettikuva. T = tymooma, P = nestettä sydänpuussissa

voivat myös lähettää etäpesäkkeitä, tavallisimmin keuhkopuussiin tai sydänpuussiin. Imusolmuke-etäpesäkkeet ovat harvinaisia.

Aggressiiviset kateenkorvakarsinomat ovat usein epäsäännöllisen muotoisia, tiivisteltään heterogeenisiä (**KUVA 3**). Ne voivat myös kasvaa ympäröiviin kudoksiin ja tukkia välikarsinan verisuonia. Etäpesäkkeitä voi olla keuhkopuussin, sydänpuussin ja imusolmukkeiden ohella myös esimerkiksi keuhkoissa, maksassa ja luustossa. Osa kateenkorvakarsinomista on kuitenkin hitaammin kasvavia ja TT:ssä ulkonäöllään tymoomia muistuttavia (**KUVA 1 D**).

Magneettikuvaus on hyödyllinen, jos tehosteaineen käyttö on tarpeen eikä jodivarjoainetta voida käyttää (1). Magneettikuvauksesta on hyötyä myös tymoomien erottamisessa proteiinipitoisista kystista tai aikuispotilaiden kateenkorvan hyperplasiasta. Magneettikuvauksella voidaan myös yrittää tarkentaa kasvaimen kiinnittymistä ympäröiviin rakenteisiin ennen leikkausta.

Positroniemissiotomografia-TT (PET-TT), jossa käytetään merkkiaineena fluorodeoksiglukoosia (FDG), saattaa taudin levinneisyyden arvioimisen lisäksi olla hyödyllinen hoitovastearviossa ennen leikkausta sekä myös tilanteissa, joissa leikkaukseen ei edetä (**KUVA 3**). FDG-PET-TT:n käytöstä on julkaistu lupaavia tuloksia sekä kateenkorvakarsinoman erottamisessa tymoomasta että tymoomien eri alatyypien erottamisessa. Tämä perustuu suu-

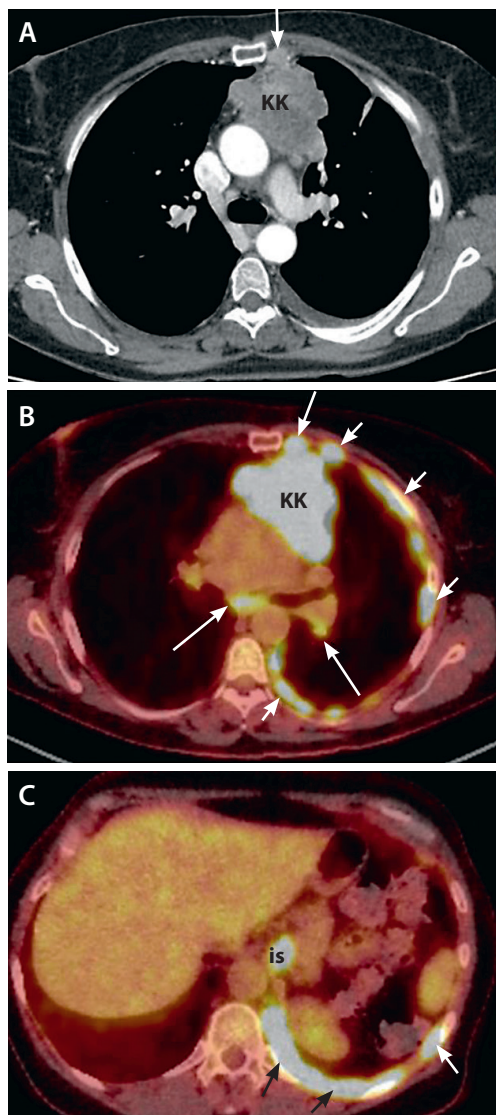
rempaan SUVmax-arvoon (standardized uptake value) suuren riskin tymoomien ja etenkin kateenkorvakarsinomien yhteydessä (1,3). Aineistot ovat kuitenkin pieniä etenkin kateenkorvakarsinoman osalta.

Epiteelilähtöisten kateenkorvan kasvainten tärkein erotusdiagnoosi on imukudossyöpä. Itusoluperäisten kasvainten osalta kasvainmerkkiaineet auttavat yleensä diagnosoinnissa. Histologista kudosnäytettä ei tarvita, mikäli epäily kateenkorvaperäisestä kasvaimesta on vahva ja kasvain on suoraan leikattavissa. Kaikissa muissa tapauksissa kudosnäyte tarvitaan (4,11). Biopsioitaessa tulee välttää keuhkopuussin läpi pistämistä pleuraalisen leviämisen estämiseksi. Ohutneulanäyte ei ole riittävä.

Diagnostinen patologia

Tymoomat ovat kateenkorvan epiteelin suuntaan erilaistuvia kasvaimia. Yleisrakenteen, atypia-asteen ja epäkypsien T-lymfosyyttien osuuden perusteella ne jaetaan tyyppeihin A, AB, B1, B2 ja B3. Tyypin A tymooma koostuu sukkulasoluisista tai soikeista epiteelisoluista, lymfosyyttien osuus on vähäinen. Tyypin B1 tymooman yleisrakenne on normaalin kateenkorvan kaltainen. Kortikaaliset alueet hallitsevat, epiteeli on hajasiroitteista ja epäkypsiä lymfosyyttejä on runsaasti.

Lymfosyyttien ja epiteelin suhde pienenee tyypin B2 tymoomissa, jossa epiteelisolut ovat



KUVA 3. Vasemman keuhkon ylälohkoon kasvava, laajalti vasempaan keuhkopussiin ja imusolmukkeisiin levinnyt kateenkorvakarsinooma (T3N2M1b). **A)** Varjoainetehosteinen TT. **B ja C)** FDG-PET-TT muutamia viikkoja myöhemmin. Kateenkorvakarsinooman SUVmax-arvo on 19, keuhkopussin etäpesäkkeiden noin 12 ja imusolmukkeiden noin 10.

KK = kateenkorvakarsinooma, is = metastaattinen imusolmuke ylävatsalla, pitkät nuolet = etäpesäkkeet imusolmukkeissa rintalastan vieraissä imusolmukekujissa vasemmalla henkitorven harjun (carina tracheae) kulman alla ja vasemmassa keuhkoportissa, lyhyet nuolet = vasemman keuhkopussin laajat etäpesäkkeet.

kookkaita ja usein palisadoituvat perivaskulaaritilojen sekä septumien vierellä, mutta epiteelisolujen jakauma on edelleen pääasiassa verkkomainen. Tyypin B3 tymooman epiteeli-

solut ovat keskikokoisia, kasvutapa saarekkeinen ja lymfosyyttisuus voimakkaasti pienentynyt. Tyypin AB tymooma koostuu nimensä mukaisesti A- ja B-tyyppisistä alueista. Lisäksi tunnetaan harvinaisempia variantteja, kuten mikronodulaarinen, metaplastinen ja sklerosoiva tymooma sekä lipofibroadenooma (5).

Kateenkorvakarsinoomille on ominaista voimakas soluatyypia ja epäkypsiä T-solujen puuttuminen. Osa karsinoomista esiintyy yhtäaikaisesti tymooman kanssa. Levyepiteeliekarsinooma on tavallisin, mutta kateenkorvassa esiintyy myös lukuisia muita karsinoomatyypppejä, kuten basaloidinen, mukoepidermoidinen, lymfoepitelioomatyyppinen, sarkomatoidinen, t(15;19)-positiivinen, erilaistumaton ja kirkassolukarsinooma sekä papillaarinen ja non-papillaarinen adenokarsinooma (5). Kateenkorvan epiteelikasvaimet ilmentävät usein CD5-antigeenia, mitä voidaan hyödyntää kasvaimen kateenkorva-alkuperän osoittamisessa.

Kateenkorvan kasvainten monimuotoisuuden vuoksi paksuneulabiopsia on usein suuntaa antava ja tarkka tyypitys selviää leikkauspreparaatista. Rakenteen tutkimisen ohella hyödyllisiä ovat epiteelin osoittaminen sytokeratiiniväryäyksellä ja lymfoblastien osoittaminen TdT- tai CD1a-väryäyksellä. Epäkypsät T-solut ilmentävät vaihtelevasti T-linjaisia antigeeneja, joista osa on CD4- tai CD8-positiivisia (5).

Levinneisyysluokitus ja ennuste

Kateenkorvan syöpien levinneisyysluokituksista yleisimmin ja pitkään on käytetty Masaakan luokitusta (TAULUKKO 1) (6). Vuonna 2017 on otettu käyttöön TNM-pohjainen levinneisyysluokitus (TAULUKKO 2 ja KUVA 4), jota tulisi jatkossa käyttää yhtenevän diagnostiikan ja hoitovasteen arvioimiseksi (7).

Kateenkorvan syövän levinneisyys ja kasvaimen poisto terve kudoshmarginaalilla ovat tärkeimmät ennusteeseen vaikuttavat tekijät (TAULUKKO 1) (8). Masaakan luokkien III ja IV huonompi ennuste selittyikin pääosin sillä, että kasvaimen täydelliseen poistoon päästään vain 25–50 %:ssa tapauksista (9). Uuden TNM-luokituksen merkitys ennusteen kannalta selviää tulevaisuudessa.

TAULUKKO 1. Tymoomien Masaakan levinneisyysluokitus ja elossaolo-osuudet. Masaakan luokka määräytyy kirurgian jälkeen histopatologisen löydöksen perusteella. Masaakan luokitus perustuu 91 tymoomapotilaan aineistoon.

Masaakan luokka	Levinneisyys kirurgian jälkeen	Kymmenen vuoden elossaolo-osuus
I	Makroskooppisesti ja mikroskooppisesti kapselin ympäröimä	80–100 %
II	A: Mikroskooppinen kasvu kapselin läpi B: Makroskooppinen invaasio viereiseen rasvakudokseen, kiinnittyminen välikarsinan keuhkopussiin tai sydänpussiin mutta ei mikroskooppista läpikasvua	42–100 %
III	Makroskooppinen invaasio lähikudoksiin (sydänpussi, suuret suonet, keuhkot)	50 %
IV	A: Pleuraalinen tai perikardiaalinen metastasointi B: Lymfa- tai hematogeeninen metastasointi	30 %

WHO:n mukaisella kasvainhistologialla on myös ennusteellinen merkitys (**TAULUKKO 3**) (1). Ennustetta heikentävät lisäksi yli 65 vuoden ikä ja mahdollisesti samanaikainen hypogammaglobulinemia, punasoluaplasia tai taudin varhainen uusiutuminen leikkaushoidon jälkeen (1). Kateenkorvakarsinomapotilaiden viiden vuoden elossaolo-osuus radikaalileikkauksen jälkeen on noin 60 %. Mikäli kasvainta ei saada kokonaan poistetuksi, on viiden vuoden kuluttua elossa enää alle 25 % potilaista (1).

Tymooman uusiutumisriski vaihtelee lähtötilanteen levinneisyyden mukaan. Masaakan luokan I taudin uusiutumisriski on arviolta 3 %, luokan II taudin 11 % ja luokan III taudin 30 %. Paikallisessa taudissa keskimääräinen aika taudin uusiutumiseen on 10 vuotta, paikallisesti edenneessä kolme vuotta (10). Taudin uusiutuessa kirurgia parantaa edelleen ennustetta, ja siihen on syytä pyrkiä, mikäli kasvaimen täydellinen poisto on mahdollinen (9,11). Näin ollen tarvitaan myös pitkäaikaisista leikkauksenjälkeistä seurantaa TT-kuvauksineen 1–2 vuoden välein 10–15 vuoteen asti (4). Kateenkorvakarsinooman osalta näin pitkän seuranta-ajan merkitys on epäselvä.

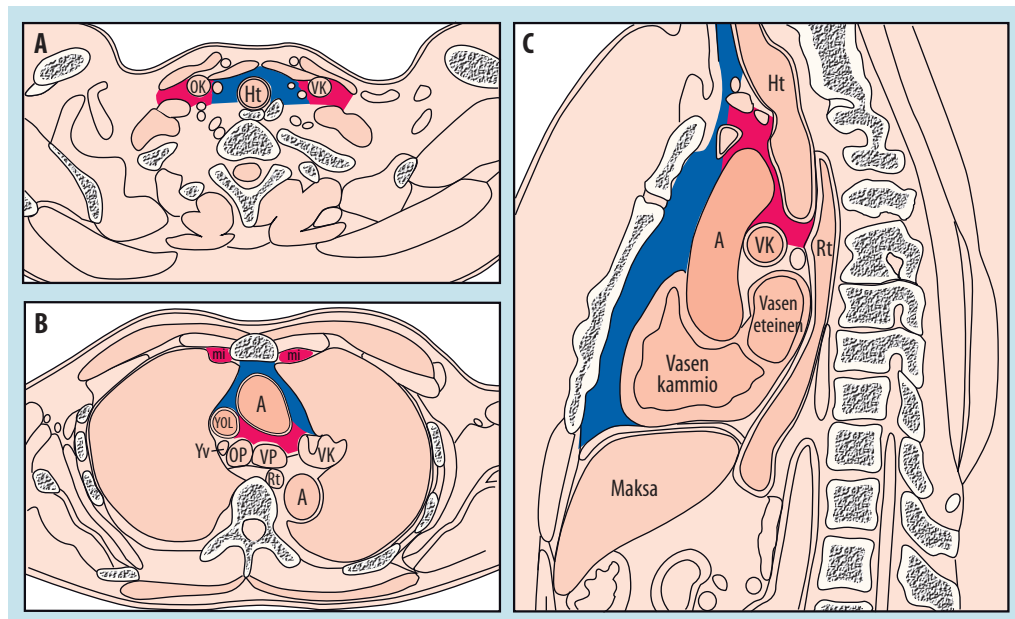
TAULUKKO 2. TNM-luokitus (8th edition AJCC/UICC TNM classification of malignant tumors) ja levinneisyysaste. Luokitus perustuu yli 10 000 potilaan aineistoon, ja sitä voidaan käyttää tymooman sekä kateenkorvakarsinooman levinneisyyden arviointiin.

T1	Kasvain on kapselin ympäröimä tai läpäisee kapselin ulottuen välikarsinan rasvakudokseen, saattaa ulottua välikarsinan keuhkopussiin
a	Leviäminen enintään välikarsinan rasvakudokseen
b	Leviäminen myös välikarsinan keuhkopussiin (mediastinaalinen pleura)
T2	Kasvaimen suora leviäminen sydänpussiin, ulompaan tai myös sisempään lehteen
T3	Kasvaimen suora kasvu johonkin seuraavista: keuhko, solis-kaulalaskimo, yläonttolaskimo, pal-leahermo, rintakehän seinämä, keuhkovaltimon tai -laskimon sydänpussin ulkopuolinen osa
T4	Kasvaimen suora kasvu johonkin seuraavista: aortta, aortankaaresta lähtevät valtimot, keuhkovaltimon sydänpussin sisällä sijaitseva osa, sydänlihas, henkitorvi, ruokatorvi
N0	Ei paikallisten imusolmukkeiden etäpesäkkeitä
N1	Etäpesäkkeitä kaulan tai rintaontelon etuosassa kateenkorvan ympärillä sijaitsevilla imusolmukkeissa (KUVA 4)
N2	Etäpesäkkeitä syvissä rintaontelon tai kaulan imusolmukkeissa (KUVA 4)
M0	Ei etäpesäkkeitä
M1a	Etäpesäkkeitä keuhkopussissa tai sydänpussissa
M1b	Etäpesäkkeitä muualla kuin keuhkopussissa tai sydänpussissa

Levinneisyysaste	T (kasvain, tumor)	N (imusolmuke, node)	M (etäpesäkkeet, metastases)
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIla	T3	N0	M0
IIlb	T4	N0	M0
IVa	T mikä vain	N1	M0
	T mikä vain	N0, N1	M1a
IVb	T mikä vain	N2	M0, M1a
	T mikä vain	N mikä vain	M1b

Paikallisen kateenkorvan syövän hoitolinjat

Kateenkorvan syöpien hoito on suunniteltava moniammatillisesti kasvainkokouksessa, jossa ovat läsnä rintaelinkirurgi, radiologi, patologi, keuhkolääkäri ja syöpälääkäri. Kasvaimen leikkauksen tervekudosisäilyminen on hoidon kul-



KUVA 4. N1-imusolmukealueet (sininen alue) ja N2-imusolmukealueet (punainen alue). **A)** Rintakehän yläaukeaman taso. **B)** Trakeabifurkaation alapuolelta **C)** Sagittaalisuunta keskiviivassa.

A = aorta, Ht = henkitorvi, Rt = ruokatorvi, OK = oikea yhteinen kaulavaltimo, VK = vasen yhteinen kaulavaltimo (a. carotis communis), OP = oikea pääkeuhkoputki, VP = vasen pääkeuhkoputki, YOL = yläonttolaskimo, VK = vasen keuhkovertimo, Yv = oikea ylälohkovertimo, mi = mamma intern -suonet ja -imusolmukeketjut

makivi. Kateenkorvan syöpien harvinaisuuden vuoksi laajoja eteneviä vertailevia hoitotutkimuksia ei ole. Nykyiset hoitosuosituksot perustuvat toisen vaiheen tutkimuksiin, takautuviin analyyseihin ja niiden perusteella tehtyihin kansainvälisiin konsensuslausumiin (4,12).

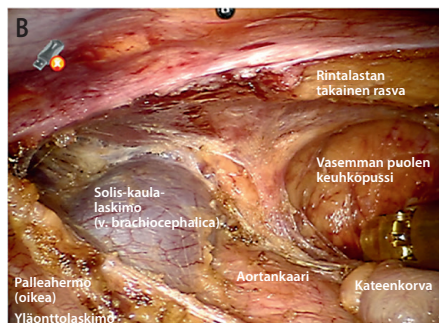
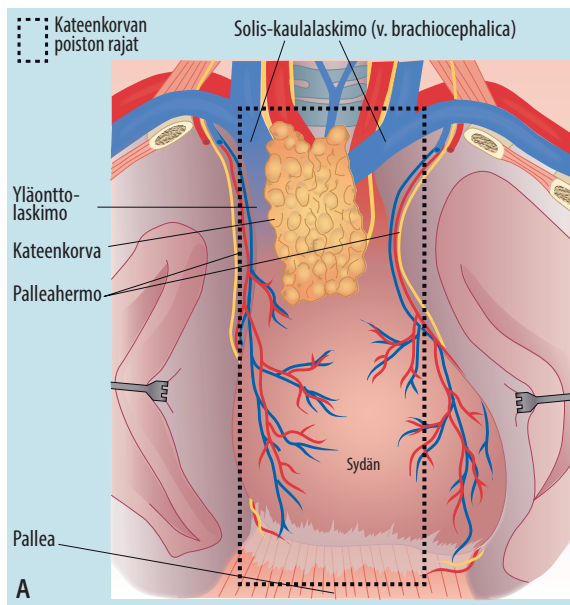
TAULUKKO 3. WHO:n mukainen kasvainluokitus ja elossaolo-osuudet tymoomassa ja kateenkorvakarsinoomassa.

Histologia WHO:n mukaan	Histopatologiset piirteet	Keskimääräinen viiden vuoden elossaolo-osuus
A	Sukulasoluinen, vähälymfosyyttinen	100 %
AB	Yhdistelmä tyyppin A ja tyyppin B alueita	100 %
B1	Normaalin kateenkorvan kaltainen	93 %
B2	Lisääntynyt epiteelisolujen tiheys, runsaslymfosyyttinen	75–83 %
B3	Epiteelivaltainen, harventunut lymfosyyttinen	43–70 %
C	Kateenkorvakarsinooma	30 %

Kirurginen hoito

Tymooman ja kateenkorvakarsinooman leikkaushoidot noudattavat samoja periaatteita. Potilaan yleistilan tulee olla hyvä, ettei leikkaus riskineen aiheuta hänelle kohtuutonta haittaa. Keuhkojen toimintakokeet pitää tehdä kaikille ja sydämen kunto selvittää niiltä, joiden suorituskyky on heikentynyt. Mahdollinen myasthenia gravis on huomioitava, sillä se altistaa potilaan leikkauksen jälkeiselle hengitysvajaukselle.

Tavanomainen lähestymistapa kateenkorvan poistoon on sternotomia, josta voidaan turvallisesti toteuttaa lähilienten resektiotkin (4). Leikkauksessa poistetaan yhtenä blokkina kasvain, jäljelle jäävä kateenkorva ja välikarsinan etuosan rasvakudos (**KUVA 5 A**) (9). Mini-invasiivinen kirurgia (video- tai robottivälineinen rintaan-telon tähytys) on mahdollista, jos kasvaimen ei liity infiltratiivista kasvua ympäröiviin kudoksiin, kasvaimen koko ei ylitä 5 cm:ä ja tekniikasta on riittävä kokemus (**KUVA 5 B**). Mini-invasiivinen kirurgia nopeuttaa toipumista ja vähentää haavakomplikaatioita (13).



KUVA 5. A) Alue, jonka sisältä välikarsinan etuosan rasvakudos ja kateenkorva on poistettava tymektomiassa. Sivusuunnassa rajana ovat palleahermot, alhaalla pallealihas ja ylhäällä kateenkorvan yläreuna (28). B) Välikarsinan etuosa kateenkorvan poiston jälkeen, robottivälinein torakoskopia oikealta katsottuna.

Kateenkorvan ja sitä ympäröivän rasvan mukana tulee poistaa kudokset, joihin on läpikasvua ja joiden resektio on mahdollinen. Resekoitavia kudoksia voivat olla sydänpussi, keuhkokudos, toinen palleahermo, yläonttolaskimo, solis-kaulalaskimo (v. brachiocephalica) ja osin keuhkopussi (14). Verisuonirakenteet, sydänpussi ja pallea rekonstruoidaan tarpeen mukaan. Myös sydänlihaksen tai nousevan aortan resektio ja rekonstruktio saattaa olla mahdollista valikoiduissa tapauksissa.

Palleahermon säästäminen ei välttämättä huononna potilaan kokonaisennustetta, mutta se lisää paikallisen uusiutumisen riskiä (15). Myasthenia gravis tai molemminpuolinen invaasio puoltavat hermon säästämistä. Jos tervekudsmarginaalia ei voida saavuttaa, nämä alueet on syytä merkitä metalliklipsein leikkauksen jälkeisen sädehoidon kohdentamisen helpottamiseksi.

Sädehoito

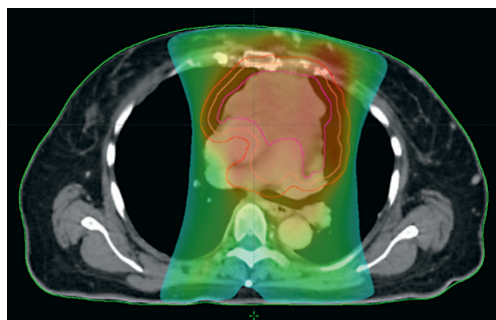
Tilanteessa, jossa rintaelinkirurgi arvioi, että paikallisesti edenneen kateenkorvan kasvaimen tautimassaa pienentämällä voidaan jatkossa edetä leikkaukseen, annetaan potilaalle leikkausta edeltävä solunsalpaajahoito tai sädehoito solunsalpaajaherkisteisesti (kemosädehoito) (16,17). Jos potilas saa ennen leikkausta vain solunsal-

paajahoitoa, annetaan sädehoito leikkauksen jälkeen (16).

Leikkauksen jälkeisestä sädehoidosta ei ole kansainvälistä hoitosuosittelua, ja eri keskustusten hoitokäytännöt vaihtelevat. Yleisesti ajatellaan, että radikaalisti leikattu Masaokan luokkien I–II tai WHO-luokituksen tyyppien A ja B1 tymoomat eivät edellytä leikkauksen jälkeistä sädehoitoa (4,18). Sädehoitoa on syytä harkita histologisesti aggressiivisten (tyypit B2 ja B3) tymoomien yhteydessä tai jos leikkauksen jälkeisestä todetaan laaja kasvu kapselin läpi (1).

UICC:n (Union for International Cancer Control) TNM-luokitus ei enää huomioi kasvua kapselin läpi, jos kasvu ulottuu vain välikarsinan rasvakudokseen. Uuden levinneisyysluokan II–IVA tymoomien hoitoon suositetaan siis leikkauksen jälkeistä liitännäissädehoitoa. Myös levinneisyysluokan I taudin sädehoitoa tulee harkita, mikäli todetaan kasvu kapselin läpi. Jos leikkauksessa jää kasvainta jäljelle, sädehoito on aina aiheellinen (1).

Kateenkorvakarsinooman liitännäissädehoidon aiheet ovat samat kuin tymooman. Hoidosta päätettäessä on huomiotava kateenkorvakarsinooman tymoomaa suurempi uusiutumisen riski. Liitännäissädehoidon on todettu vaikuttavan suotuisasti elinajan odotteeseen sekä pidentävän tauditonta elossaoloaikaa verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet sädehoitoa (19).



KUVA 6. Paikallisesti levinnyttä kateenkorvakarsinoomaa sairastaneen potilaan definitiivisen sädehoidon annossuunnitelman annosjakauma värein kuvattuna. Ennen sädehoidon aloitusta potilas sai solunsalpaaja-hoitoa. Sädehoidon kokonaisannos oli 60 graytä (Gy), päiväännos 2 Gy ja hoidon kesto kuusi viikkoa. Kohde-alueutta pienennettiin 50 Gy:n jälkeen. Sädehoito oli tarkoitettu toteuttaa solunsalpaajaherkisteisesti, mutta potilaan yleisvoinnin vuoksi siitä jouduttiin luopu-maan. Sädehoito toteutui suunnitellusti.

Tilanteissa, joissa leikkaukseen ei edetä esi-merkiksi potilaan muiden perussairauksien tai kieltäytymisen vuoksi tai joissa oletetaan, ettei leikkauksessa saada kasvainta terve kudoshar- ginaalilla poistetuksi, voidaan antaa sädehoito joko kemosaadehoitona tai jaksokkaasti so- lunsalpaajahoidon kanssa paranemiseen täh- täävällä tavoitteella (definitiivinen sädehoito) (4). Sädeherkisteeksi suositetaan platinapoh- jaista solunsalpaajaa yksin tai yhdistelmähoi- tona. Vaihtoehtoisesti hoito voidaan aloittaa yhdistelmäsolunsalpaajalla, ja jos vastetta saa- daan, hoitoa voidaan jatkaa kemosaadehoidolla (KUVA 6).

TAULUKKO 4. Sädehoidon tavoiteannokset ja hoidon kohdealueet. Täsmällisten suositusten puuttuessa sädehoito suun- nitellaan tapauskohtaisesti muiden epiteliaalisten kasvainten hoitokaavioiden mukaisesti. Elektiivisiä imusolmukealueita ei hoideta.

Sädehoito	Tavoiteannos	Kohdealue
Leikkausta edeltävä sädehoito	45–50 Gy/1,8–2 Gy	Näkyvät kasvainmuutokset ja mikroskooppi- sen kasvun alue
Leikkauksenjälkeinen sädehoito	45–50 Gy/1,8–2 Gy (radikaalileikkaus) 54 Gy/1,8–2 Gy (positiivinen leikkauksmarginaali) 59,4–70 Gy/1,8–2 Gy (jäännöskasvain)	Leikkauksalue, jäljellä olevat kasvainmuutokset ja mikroskooppisen kasvun alue
Definitiivinen säde- hoito	59,4–70 Gy/1,8–2 Gy	Näkyvät kasvainmuutokset ja mikroskooppi- sen kasvun alue Tarvittaessa kohdealueen pienennys noin 50 Gy:n jälkeen
Palliativinen säde- hoito	10–13 x 3 Gy, 5 x 4 Gy	Näkyvät tai oireita aiheuttavat kasvainmuu- tokset

Gy = gray

Erillisiä suosituksia sädehoidon tavoitean- noksista ei ole, vaan ne perustuvat muiden epiteliaalisten kasvainten hoitokaavioihin (TAU- LUKKO 4). Taulukossa 4 on lisäksi eritelty säde- hoidon kohdealueet. Sädehoidosta aiheutuvat yleisimmät akuutit haittavaikutukset ovat väsy- mys ja ruokatorven ärsytys.

Liitännäissolunsalpaajahoito

Radikaalin kirurgisen hoidon jälkeen tymoo- mapotilaan elinajan odote on hyvä eikä liitän- näissolunsalpaajahoidosta saada lisähyötyä (4,12). Mikäli kateenkorvakarsinooman leik- kauksessa jää positiivinen leikkauksmarginaa- li (mikroskooppinen tai makroskooppinen), taudin uusiutumisen riski on noin 50 %. Tällöin harkitaan sädehoidon ohella liitännäissolunsal- paajahoitoa (19).

Levinneen tymooman ja kateen- korvakarsinooman lääkehoito

Mikäli kateenkorvan syöpä on levinnyt kirur- gian ja sädehoidon ulottumattomiin, voidaan sen aiheuttamia oireita pyrkiä lievittämään so- lunsalpaajahoidolla. Eri solunsalpaajia ja niiden yhdistelmien tehoa on arvioitu pienissä toisen vaiheen tutkimuksissa ja takautuvissa analyyy- seissä. Sairauden harvinaisuuden takia potilas- määrät ovat olleet pieniä eikä vertailevaa tietoa eri hoidoista tai niiden suhteesta hyvään oire- hoitoon ole kertynyt.

Edennyttä tymoomaa sairastavan potilaan ensilinjan solusalpaajahoidoksi ehdotetaan yleisesti sislplatiinia yhdistettynä antrasykliiniin tai etoposidiin (4,12). Näillä yhdistelmillä vasteen saa ensilinjassa 50–90 % potilaista ja vaste on eri tutkimuksissa kestänyt yhdestä kolmeen vuoteen (20–22). Potilaat elävät sairautensa kanssa monesti pitkään myös ilman solusalpaajahoidoa, joten hoidon haittavaikutuksia on hyvä pyrkiä välttämään. Myös antrasykliinin kumulatiivista annosta tulee kriittisesti arvioida, jos potilaalle on annettu sydämeen kohdistunut sädeannos.

Myöhemmän linjan hoitovaihtoehtoja ovat sislplatiinin ja etoposidin, karboplatiinin ja paklitakselin sekä gemsitabiinin ja kapesitabiinin yhdistelmät. Näitä käytettäessä hoitovasteen on saavuttanut noin kolmannes hoitotutkimuspotilaista (4,12,20–23). Mikäli tymoomapotilaan somatostatiinireseptorien gammakuvauksessa on todettu aktiivisuutta, myös oktreotidilääkitykseen on saatu vasteita (24).

Edennyttä kateenkorvakarsinoomaa sairastavista potilaista noin 40–60 % saa hoitovasteen ensilinjan platina-, antrasykliini- ja taksaanipohjaisilla yhdistelmäsolusalpaajilla. Saavutettu taudin etenemättömyysaika on lyhyempi (5–8,6 kk) kuin tymoomapotilailla (4,12,22,25,26). Nykytiedon valossa ei tiedetä, mikä solusalpaajayhdistelmästä on tehokkain, joten potilaskohtaiset seikat on huomioitava hoitoa valittaessa.

Tyrosiinikinaasin estäjistä imatinibia, sunitinibia, sorafenibia ja everolimusia käytettäessä on todettu vasteita yksittäisillä, lähinnä kateenkorvakarsinoomaa sairastavilla potilailla (27). Toistaiseksi on epäselvää, ketkä potilaat hoidosta hyötyisivät. Alustavia tuloksia on saatu myös immuunihoidosta PD-1-vasta-aine pembrolitsumabista ja PD-L1-vasta-aine avolumabista. Saavutetut hoitovasteet olivat lupaavia, mutta tässä potilasryhmässä todettiin merkittävä määrä vakavia autoimmuunihaittoja (28). Geeniohjatulle tai kohdennetun hoidon lääkkeille ei ole käyttöaihetta kateenkorvan kasvainten yhteydessä. Useita klinisiä lääketutkimuksia on käynnissä, ja niistä odotetaan tuloksia lähivuosina.

Ydinasiat

- ▶ Kateenkorvan kasvaimet ovat harvinaisia syöpiä, jotka on syytä muistaa, kun rintakehän kuvantamistutkimuksessa todetaan poikkeava muutos.
- ▶ Tymoomat ja kateenkorvakarsinooma ovat kateenkorvan epiteelilähtöisistä syöivistä tavallisimpia.
- ▶ Tymoomapotilaista 30 %:lla on jokin autoimmuunisairaus, kuten myasthenia gravis.
- ▶ Kateenkorvan syöpiä hoidetaan leikkauksella, solusalpaaja- ja sädehoidolla.
- ▶ Hoitosuunnitelma tehdään moniammatillisessa kasvainkokouksessa, ja hoidot kannattaa keskittää suuriin keskuksiin.

Lopuksi

Pienen sattumalöydöksenä todetun tymooman hoito on suoraviivaista, ja potilaan ennuste leikkaushoidon jälkeen on hyvä. Kun tymooma on kookas ja kasvaa kiinni lähikudoksiin, sen hoito vaatii radiologin, patologin, kirurgin ja syöpälääkärin hyvää yhteistyötä. Hoitopäätöksissä on huomioitava myös myasthenia graviksen mahdollisuus. Kun kyseessä on harvinainen syöpä, hoidon keskittäminen suuriin keskuksiin on potilaan etu. ■

ANU ANTTONEN, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri
HYKS Syöpäkeskus, sädehoito-osasto

JUHA KAUPPI, LT, sydän- ja rintaelinkirurgian erikoislääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus, ruokatorvi- ja yleishoraxkirurgian klinikka

JARI RÄSÄNEN, LT, dosentti, ylilääkäri
HYKS, Sydän- ja keuhkokeskus

ANNELI PIILONEN, LL, radiologian erikoislääkäri, vs. ylilääkäri
HUS Kuvantaminen, Meilahden sairaala

MARJA-LIISA KARJALAINEN-LINDSBERG, LT, dosentti, patologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS, patologian laboratorio

PIA SUONPÄÄ, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
HYKS Syöpäkeskus

KIRJALLISUUTTA

- Scorsetti M, Francesco L, Trama A, ym. Thymoma and thymic carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:332–50.
- Rath J, Mauritz M, Zulehner G, ym. Iodinated contrast agents in patients with Myasthenia gravis: a retrospective cohort study. *J Neurol* 2017;264:1209–17.
- Nakagawa K, Takahashi S, Endo M, ym. Can 18F-FDG PET predict the grade of malignancy in thymic epithelial tumors? An evaluation of only resected tumors. *Cancer Manag Res* 2017;9:761–8.
- Girard N, Ruffini E, Marx A, ym. Thymic epithelial tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:40–55.
- Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, ym. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Geneva: WHO 2015.
- Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, ym. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011;6:1710–6.
- Rami-Porta R. Staging handbook in thoracic oncology. Colorado: IASLC 2016.
- Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008;86:673–84.
- Detterbeck FC. Evaluation and treatment of stage I and II thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:318–22.
- Detterbeck FC. Thymic tumors: a review of current diagnosis, classification and treatment. *Kirjassa: Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, ym, toim. Pearson's thoracic and esophageal surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone* 2008, s. 1589–614.
- Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, ym. The role of surgical management in recurrent thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2012;94:247–54.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, ym. Thymomas and thymic carcinomas. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pennsylvania: NCCN 2018.
- Toker A, Sonett J, Zielinski M, ym. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:1739–42.
- Wright CD. Extended resection for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2010;5:344–7.
- Yano M, Sasaki H, Moriyama S, ym. Preservation of phrenic nerve involved by stage III thymoma. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1612–9.
- Mou H, Liao Q, Hou X, ym. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes after adjuvant radiotherapy for patients with thymoma in the United States: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry (1988–2013). *Int J Radiat Biol* 2018;19:1–34.
- Hamaji M, Shah R, Ali S, ym. A meta-analysis of postoperative radiotherapy for thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2017;103:1668–75.
- Kim E, Putnam J, Komaki R, ym. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004;44:369–79.
- Korst J, Bezjak A, Blackmon S, ym. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:36–46.
- Serpico D, Trama A, Haspinger ER, ym. Available evidence and new biological perspectives on medical treatment of advanced thymic epithelial tumors. *Ann Oncol* 2015;26:838–47.
- Girard N, Mervilleux du Vignaux C. Systemic treatment for thymic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2017;29:112–7.
- Okuma Y, Saito M, Hosomi Y, ym. Key components of chemotherapy for thymic malignancies: a systematic review and pooled analysis for anthracycline-, carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:323–31.
- Palmieri G, Buonerba C, Ottaviano M, ym. Capecitabine plus gemcitabine in thymic epithelial tumors: final analyses of phase II trial. *Future Oncol* 2014;10:2141–7.
- Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, ym. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an eastern cooperative oncology group phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:293–9.
- Hirai F, Yamanaka Y, Taguchi K, ym. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol* 2015;26:363–8.
- Koizumi T, Takabayashi Y, Yamagishi S, ym. Chemotherapy for advanced thymic carcinoma: clinical response to cisplatin, doxorubicin, vincristine, and cyclophosphamide (ADOC chemotherapy). *Am J Clin Oncol* 2002;25:266–8.
- Mervilleux du Vignaux C, Maury JM, Girard N. Novel agents in the treatment of thymic malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:52.
- Rowse PG, Roden AC, Corl FM, ym. Minimally invasive thymectomy: the Mayo clinic experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:519–26.

SIDONNAISUUDET

Anu Anttonen: Ei sidonnaisuuksia

Juha Kauppi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ethicon, Covidien, Grena medical)

Jari Räsänen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Medtronic, Johnson&Johnson, Surgical Intuitive), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Medtronic, Johnson&Johnson)

Anneli Piilonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD Finland Oy, Oy Eli Lilly Finland Ab, Roche Oy, Boehringer Ingelheim Finland Ky)

Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda, Janssen, Roche)

Pia Suonpää: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Takeda, Amgen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Roche, Sanofi)

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SUMMARY

Thymic epithelial tumors

Thymic epithelial tumors form a heterogeneous group of rare cancers located in the anterior mediastinum. Standard imaging is contrast-enhanced computed tomography. The differential diagnosis and the need for pretreatment biopsy depends on the radiological findings and resectability of the tumor. Treatment strategy is based on the TNM stage and recommendation of the multidisciplinary tumor board. Surgery offers the best chance of cure, also in recurrences, possibly followed by radiotherapy and/or chemotherapy. If complete resection is not feasible upfront, radiotherapy and/or chemotherapy are used to reduce tumor mass. In few cases, definitive chemoradiotherapy is a curative option. While better understanding of thymic carcinogenesis will hopefully provide new treatment rationales, palliative chemotherapy remains as the treatment of advanced, metastatic thymoma and thymic carcinoma.